

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° 730

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René ROUBAS

Né à Oran, le 4 Mars 1909

74

DES RADIODERMITES
CONSÉCUTIVES A L'INJECTION
DE SELS RADIFÈRES

Président : M. GOUGEROT, *Professeur*

PARIS

LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS

91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1936

THÈSE

N° —

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(Diplôme d'État)

PAR

René ROUBAS

Né à Oran, le 4 Mars 1909

DES RADIODERMITES
CONSÉCUTIVES A L'INJECTION
DE SELS RADIFÈRES

Président : M. GOUGEROT, Professeur

PARIS
LIBRAIRIE E. LE FRANÇOIS
91, BOULEVARD ST-GERMAIN, 91

1936

I. — PROFESSEURS

MM.

Anatomie	ROUVIÈRE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	DESGREZ.
Bactériologie	Robert DEBRÉ.
Parasitologie et histoire naturelle médicale	BRUMPT.
Pathologie médicale et générale	BAUDOUIN.
Pathologie chirurgicale	CHEVASSU.
Anatomie pathologique	ROUSSY.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	HARVIER.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	BALTHAZARD.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	LAIGNEL-LAVASTINE.
Pathologie expérimentale et comparée	FIESSINGER.
Hydrologie thérapeutique et climatologie	Maurice VILLARET.
Clinique médicale	LOEPER.
	CARNOT.
	CLERC.
	Marcel LABBÉ.
Hygiène et clinique de la première enfance	LEREBOULLET.
Clinique des maladies des enfants	NOBÉCOURT.
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale ..	H. CLAUDE.
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Clinique des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CUNÉO.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	GRÉGOIRE.
	LENORMANT.
Clinique ophtalmologique	TERRIEN.
Clinique urologique	MARION.
	BRINDEAU.
Clinique d'accouchements	COUVELAIRE.
	JEANNIN.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	OMBRÉDANNE.
Clinique thérapeutique médicale	RATHERY.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMAITRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	Pierre DUVAL.
Clinique propédeutique	SERGEANT.
Clinique de la Tuberculose	BEZANÇON.
Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte	MATHIEU.
	HOVELACQUE.
Professeurs sans chaire	MULON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGRÉGÉS EN EXERCICE

MM.

BÉNARD (Henri) . Pathologie médicale.
 BERNARD Étienne. Pathologie médicale.
 BESANÇON (J.).. Hydrologie.
 BOULIN Pathologie médicale.
 BULLIARD..... Histologie.
 CATHALA Pathologie médicale.
 CHEVALLIER Pathologie médicale.
 DOGNON..... Physique.
 FEY Urologie.
 GALLIARD..... Parasitologie.
 GASTINEL..... Bactériologie.
 DE GAUDART D'ALLAINES. Pathologie
 chirurgicale.
 GAYET Physiologie.
 GIROUD..... Histologie.
 HAGUENAU Pathologie médicale.
 HALPHEN..... Oto-rhino-laryngologie.
 HAZARD Pharmacologie.
 HUGUENIN Anatomie pathologique.
 JOANNON Hygiène.
 LABBÉ (Henri) ... Chimie biologique.

MM.

LACOMME Obstétrique.
 LANTUÉJOUL ... Obstétrique.
 LAROCHE (Guy) . Pathologie médicale.
 LEMAIRE Pathologie expérimentale
 LEVEUF Pathologie chirurgicale.
 M^{me} J. LÉVY..... Pharmacologie.
 LÉVY-VALENSI .. Neurologie et Psychiatrie
 MOREAU Pathologie médicale.
 MOULONGUET... Pathologie chirurgicale.
 MOUQUIN Pathologie médicale.
 OBERLING..... Anatomie pathologique.
 PETIT-DUTAILLIS Pathologie chirurgicale.
 PIÉDELIÈVRE ... Médecine légale.
 PORTES Obstétrique.
 RICHET Physiologie.
 SANNIÉ..... Chimie biologique.
 SÈNÈQUE..... Pathologie chirurgicale.
 TROISIER Pathologie expérimental
 TURPIN Pathologie médicale.
 VIGNES Obstétrique.
 WILMOTH Pathologie chirurgicale.

III. — AGRÉGÉS RAPPELÉS A L'EXERCICE

pour le service des examens

MM.

ALGLAVE Pathologie chirurgicale.
 BUSQUET Pharmacologie.
 CHAILLEY-BERT. Physiologie.

MM.

LEROUX..... Anatomie pathologique.
 NEVEU-LEMAIRE Parasitologie.

IV. — AGRÉGÉS CHARGÉS DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

à titre permanent.

MM.

ABRAMI	}	Clinique médicale.
ALAJOUANINE ..		
AUBERTIN		
BRULÉ		
CHABROL		
CHIRAY		
DONZELOT		
DUVOIR		
LIAN		
PASTEUR - VALLERY - RADOT		
SÉZARY		

MM.

BASSET	}	Clinique chirurgicale.
BROCQ		
CADENAT		
GATELLIER		
HEITZ-BOYER ..		
MOURE		
QUENU		
SCHWARTZ		
VELTER		

MM.

ECALLE	}	Clinique obstétricale.
GUÉNIOT		
LE LORIER		
LÉVY-SOLAL		
METZGER		

V. — CHARGÉS DE COURS

MM.

CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
WEIL-HALLÉ	Puériculture.
RUPPE	Stomatologie.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MES SŒURS

*En témoignage de ma sincère
affection.*

A NOTRE PRÉSIDENT DE THÈSE

MONSIEUR LE PROFESSEUR GOUGEROT

*Qui nous a fait l'honneur
d'accepter la présidence de
cette thèse, en témoignage de
notre profond respect.*

A MON MAITRE

MONSIEUR LE DOCTEUR SÉZARY

Qui a bien voulu nous accueillir dans son service et nous apporter en toutes choses les conseils de son expérience, en témoignage de notre reconnaissance et notre respectueux dévouement.

A MES MAITRES

DE LA FACULTÉ ET DES HOPITAUX

A MES AMIS

DES RADIODERMITES CONSÉCUTIVES A L'INJECTION DE SELS RADIFÈRES

Nous avons divisé notre travail en deux parties.

Dans la première nous parlons de la curiethérapie interne en général, des différents sels radioactifs utilisés, de leur mode d'introduction dans l'organisme, des organes sur lesquels ils se fixent ou qui servent à leur élimination, et de leurs applications thérapeutiques.

Dans la seconde nous faisons un rapprochement entre les radiodermites produites par les rayons X et celles consécutives aux injections de sels radifères, et en esquissons le traitement.

Après avoir rapporté deux observations de radiodermites survenues chez des malades traités par l'injection de substances radioactives nous en tirons les directives pour éviter de pareils accidents.

Des deux méthodes d'utilisation des corps radioactifs, l'externe ou focale, l'interne ou générale, la première a connu un développement si rapide par comparaison avec la seconde que cette dernière peut passer aux yeux de beaucoup, pour négligeable.

La curiethérapie externe se propose d'attaquer certaines lésions locales, des tumeurs cancéreuses plus particulièrement au moyen du rayonnement émis par des substances radioactives. En pratique c'est au radium et à son émanation, au mésothorium que l'on s'adresse. On enferme les corps dans des tubes ou des aiguilles de platine qui filtrent le rayonnement émis et n'en laissent passer qu'une faible quantité sélectionnée. Dans la thérapeutique du cancer on a de plus en plus tendance à n'utiliser que le rayonnement γ qui ne constitue que 4,7 % environ de l'énergie émise par un sel de radium, tandis que le rayonnement α en constitue presque les 92 % ; dans ces conditions on se prive donc volontairement de la plus grande partie des rayons émis.

La curiethérapie interne se pratique en faisant pénétrer dans la circulation un corps radioactif qui sera distribué dans tout l'organisme. La totalité du rayonnement émis est ainsi utilisé, et si l'on considère que le rayonnement α constitue la presque totalité de l'énergie dégagée on peut penser que la curiethérapie externe est une thérapeutique par rayons γ tandis que la curiethérapie interne est une thérapeutique par les rayons α .

Corps radioactifs utilisés en thérapeutique interne.

La découverte de la radioactivité a permis d'isoler un grand nombre de corps nouveaux qui ont été pour la plupart essayés en médecine. Pour éviter des confusions, il importe de se remettre sous les yeux le tableau des trois familles radioactives avec pour chaque élément

des lignées, sa période, c'est-à-dire le temps de sa demi-désintégration et la nature du rayonnement qu'il émet.

Famille du radium

Uranium I	$4.67 + 10^9$ ans		α
—	X ¹ 24.6 jours		β
—	X ¹ 1,15 minute		β
—	II $2 + 10^6$ ans		α
Ionium	6.9×10^4 ans		α
Radium :	1690 ans		α
Radon (em. du radium)	2,85 jours		α
Radium A	3 minutes		α
—	B 26.8 min.		β
—	C 19.5 min.		$\gamma + \beta$
—	C' 10^{-6} secondes		α
—	D 16,5 ans		$\beta + \gamma$
—	F (Polonium) 139.5 j.		α
—	E 5 jours		β

Famille du Thorium

Thorium 1.31×10^{10} ans	α
Mésothorium I 6.7 ans	
Mésothorium II 6.2 h.	$\beta + \gamma$
Radiothorium 2.02 ans	α
Thorium X 3.64 jours	α
Thoron (em. du Th. I. $5\frac{1}{4}$ sec.	α
Thorium A 0.14 sec.	α
— B 10.6 h.	$\beta + \gamma$
— C 60 m.	$\alpha + \beta$
— C' 10^{-11} sec.....	α
— C'' 3.1 m.	$\beta + \gamma$

Famille de l'Actinium

Uranine V	1.04 j.		β
Proactinium	1.2×10^6 a		α
Actinium	20 ans		
Radioactinium	19,5 j.		α
Actinium X	11.4 j.		α

Actinon 3.9 sec.	α
Actinium A 2×10^{-3} s.	α
— B 36,1 min.	β
— C 2.15 m.	α
— C' 5×10^{-3} s.	α
— C'' 4.71 m.	$\beta + \gamma$

Tous ces corps qui constituent la longue liste précédente ne peuvent trouver au même titre une application thérapeutique. Tout d'abord à cause de leur différence de radioactivité. On sait en effet que cette propriété varie dans le même sens que la rapidité de la transformation du corps considéré.

Elle est d'autant plus marquée que la période du radio-élément est plus courte. Il en résulte que paraissent devoir être plus particulièrement retenus pour la curiethérapie interne les corps à vie relativement courte.

Mais d'autres raisons d'ordre pratique interviennent pour restreindre, ou empêcher l'emploi de certains de ces corps. Il en est qui sont d'un prix trop élevé, comme le radium par exemple; en curiethérapie externe on n'utilise que son rayonnement sans que la matière première soit consommée autrement que par sa propre désintégration; en curiethérapie interne le corps radio-actif injecté ne peut pas être récupéré et malgré les doses infimes utilisées, l'emploi du radium serait trop onéreux. D'autres sont de préparation difficile: polonium, actinium X.

Il en résulte que seulement quelques-uns de ces corps sont d'un usage relativement courant en thérapeutique interne, tels sont :

L'émanation du radium, le mésothorium, le radiothorium, le thorium X et l'émanation du thorium.

Voies et méthodes d'introduction des corps radioactifs.

Elles varient suivant que le radio-élément se présente à l'état gazeux comme c'est le cas pour les émanations solides, susceptible d'être dissous; c'est sous cette dernière forme qu'on les emploie le plus souvent. On les introduit dans l'organisme par injections (sous-cutanées, intra-musculaires ou intraveineuses) ou par ingestion.

On a également essayé de les faire pénétrer dans l'organisme, à l'état ionique par électrolyse.

Les émanations sont inhalées dans des chambres spéciales le plus souvent, on les donne également en breuvages radioactifs, les émanations étant faiblement solubles dans l'eau ou les corps gras. La peau est faiblement perméable aux émanations et c'est surtout par les poumons que se ferait la pénétration, et aussi les bains de boue et d'eau radioactives agiraient par l'inhalation des émanations qui s'en dégagent. Dans tous les cas, le but à atteindre, quel que soit le mode de pénétration, consiste à faire pénétrer le radio-élément dans le sang de façon à le distribuer à tous les tissus et les humeurs, dans l'intimité desquels il agira grâce à l'énergie libérée par sa désintégration.

Quel est le sort des substances radioactives introduites dans l'organisme ?

Il est très différent suivant l'état du corps utilisé (gaz ou solide) et suivant sa période.

Les corps radioactifs gazeux utilisés en thérapeutique interne ont une durée de vie très différente — se comptant par jour pour le radon, par secondes pour le thorion. — Ce dernier se détruira donc très rapidement, le radon s'éliminera presque complètement 5 ou 6 heures après par les voies respiratoires.

Les corps radioactifs solides, introduits dans l'organisme, ont un sort tout différent : ils sont retenus dans l'organisme et pour un temps qui varie pour chacun d'eux. Parvenus dans le sang ils se fixent dans l'intérieur de certaines cellules. La durée de leur rétention dépend de la rapidité de leur élimination d'une part et de leur transformation d'autre part.

L'étude de l'« Organotropie » des différentes substances radioactives a été faite par de nombreux auteurs, mais n'a abouti qu'à des résultats quantitatifs grossiers.

M. LACASSAGNE, en collaboration avec M. LATTÈS, a entrepris cette étude pour le polonium et a pu trouver avec précision non seulement dans quels organes, mais, par quelles cellules le corps radioactif est capté et retenu.

La fixation du polonium introduit dans l'organisme se fait au niveau de deux groupes d'organes.

1^o *Les organes d'élimination.* — Le principal est le rein, c'est à travers les cellules des tubes contournés qu'a lieu le passage du corps radioactif du sang vers l'urine.

Le foie vient en deuxième ligne qui déverse par la

bile dans l'intestin une proportion importante de polonium.

Comme autres voies d'élimination accessoire : les cellules de l'épithélium pulmonaire dont certaines desquament et entraînent le radio-élément à l'extérieur, l'intestin, les ^{oues}glandes salivaires et sans doute la peau.

2^o *Les organes de rétention* captent une partie du corps radioactif et ne le libèrent que dans la suite progressivement si bien que l'élimination se poursuit pendant plusieurs mois. Cette sorte d'emmagasinement se fait dans l'intérieur d'un groupe de cellules communes aux organes variés qui se partagent cette fonction de rétention : ce sont les cellules de l'endothélium vasculaire, en particulier celles du foie, celles du système réticulo-endothélial, qu'on trouve en particulier dans les ganglions lymphatiques et ses follicules de l'appendice, dans la moelle osseuse, les sinus de la rate et le thymus. A ce groupe il faut rattacher encore certaines cellules péricanaliculaires du testicule, celles de la zone réticulée dans la cortico-surrénale et une variété de cellules migratrices du tissu conjonctif. L'affinité du polonium vis-à-vis des tissus cancéreux, recherchée chez des rats porteurs de tumeurs greffées, n'a permis de découvrir qu'une faible fixation de polonium au niveau de la tumeur, en proportion très inférieure à celle constatée pour la plupart des organes énumérés précédemment.

Quelles sont les modifications provoquées par le corps

radioactif dans les organes qui le contiennent et les symptômes consécutifs ?

Retenu dans l'intérieur des cellules qui l'ont capté, le radio-élément continue à émettre son rayonnement : il en résulte des altérations de ces cellules elles-mêmes et de celles qui en sont immédiatement voisines. Les lésions varient selon le degré de radiosensibilité des cellules atteintes et aboutissent fréquemment à la mort de celles-ci.

Les signes cliniques qui en résultent varient naturellement dans de grandes proportions suivant la quantité de corps radioactif utilisé.

L'épithélium des tubes contournés est en partie détruit par l'injection d'une forte dose de polonium, l'animal meurt en 4 ou 5 jours de néphrite aiguë. Avec des doses moindres on peut déterminer des lésions tardives de néphrite chronique. Des doses faibles n'entraînent pas de lésion durable du rein.

Les cellules du réticulum des organes sanguiformateurs qui se chargent avec prédilection du corps radio-actif ne sont pas détruites ; en revanche, celles des lignées sanguines qu'elles entourent de leur trame se montrent les plus sensibles, ces cellules peuvent disparaître sous l'influence seulement du rayonnement α provenant des cellules du réticulum. Il en résulte une leucopénie plus marquée suivant la dose utilisée. Dans des cas graves, consécutifs à des injections fortes, on observe la disparition totale des leucocytes du sang, accompagnée de ralentissement du temps de la coagulation, d'hémorragies diffuses, syndrome qui se termine

par la mort au 10^e ou 12^e jour. Bien que la destruction des cellules atteigne sensiblement au même degré, dans les organes sangui-formateurs, les lignées rouges et les lignées blanches, le reste des hématies ne présente de réduction sensible que tardivement alors que la leucopénie est presque immédiate, encore cette anémie relative n'est-elle pas constante.

Signalons encore comme lésion viscérale la destruction partielle caractéristique de la capsule surrénale portant exclusivement sur les cellules de la réticulée, et comme manifestation clinique des signes d'entérite.

Enfin après des doses relativement faibles les mêmes auteurs ont constaté la stérilisation complète du testicule malgré l'absence, dans l'intérieur des tubes séminaux, du corps radioactif retenu seulement dans des cellules péricanaliculaires. L'ovaire présente, au contraire, peu de troubles morpho-disfonctionnels si les doses utilisées ne sont pas très fortes. Tels sont les effets qui témoignent de l'extraordinaire efficacité des radiations α utilisées en thérapeutique interne et dont on ne peut se faire qu'une faible idée si l'on ne sait que les doses fortes de polonium dont nous venons de parler sont de l'ordre de dix-milliardième de gramme.

Les localisations du polonium et les troubles qui en résultent sont-ils spéciaux à ce corps ?

Bien que l'étude de la répartition dans l'organisme des différents autres radioéléments n'ait pas permis d'arriver à des résultats aussi précis, la lecture des nombreux travaux publiés sur l'organotropie et l'action physiologique de ces corps tend à faire admettre une

grande analogie de leur fixation en raison de la similitude des signes cliniques observés et aussi des accidents.

Les mêmes auteurs insistent sur les mêmes contre-indications : ils redoutent les complications rénales et proscrivent la curiethérapie interne chez les albuminuriques ; les complications sanguines chez les individus sujets aux hémorragies (hémophilie, et tuberculose à forme congestive...), l'altération des voies digestives. Des accidents ont été signalés au début. On a même, à l'époque de la mise en pratique de cette thérapeutique par l'emploi du corps de la série du thorium, enregistré des cas de mort.

Les corps radioactifs se comportent comme des toxiques à action très spéciale il est vrai. Peut-être comme bien des métaux à poids atomique lourd, possèdent-ils une « toxicité chimique », mais alors à dose très supérieure à celle qu'il n'est pas permis de dépasser à cause de la « toxicité physique », réalisée par l'action du rayonnement α sur certaines cellules sensibles.

Le maniement de substances radioactives en thérapeutique interne nécessite une posologie très précise, que l'on ne peut pas encore considérer comme fixée, même au point de vue clinique. En outre une grande confusion persiste au point de vue de l'expression des doses employées due à la multiplicité des unités de mesure conservées par l'usage.

Principaux résultats obtenus par la curiethérapie interne.

Il n'est pas de maladie générale ou locale contre la-

quelle l'action des corps radioactifs par voie interne n'ait été tentée. Nous passerons brièvement en revue celles pour lesquelles le traitement paraissait plus particulièrement rationnel et celles qui ont semblé influencées bien que le mécanisme d'action soit encore indéterminé.

Les cancers. — L'action destructive incontestable des radiations sur certaines cellules cancéreuses, obtenues en curiethérapie externe devait inciter les médecins à chercher le moyen de porter le corps radioactif au contact même de la cellule cancéreuse. On a essayé d'atteindre ce but par introduction électrolytique des ions radioactifs, par injection locale de sels insolubles du radium, par injection locale d'émanation, par injection générale de solutions de sels de radium et de son émanation, d'actinium X, de mésothorium et de thorium X.

Par aucune de ces méthodes on n'a obtenu de résultat curatif.

Les expériences de MM. LACASSAGNE et LATTÈS sur le polonium expliquent ces insuccès : le corps radio-actif est retenu dans les tissus cancéreux en très petite quantité par rapport à celle fixée par la plupart des viscères. Des doses donnant la mort par néphrite ou altération sanguine ne donnent aucune modification histologiquement appréciable dans les cellules cancéreuses.

2^o *Les leucémies.* — La curiethérapie interne s'est révélée comme une des thérapeutiques les plus efficaces contre ces affections.

La fixation des corps radioactifs dans les cellules

réticulaires de la moelle et des tissus lymphoïdes expliquerait ces résultats.

3^o *Les anémies.* — L'augmentation du nombre des globules rouges par petites doses, souvent observés expérimentalement paraissait justifier la curiethérapie interne dans les anémies, l'anémie pernicieuse en particulier. On aurait obtenu dans certains cas un relèvement du nombre des hématies.

4^o *La goulle.* — C'est là que la curiethérapie interne a fourni ses plus beaux résultats. Après les cures on a constaté une augmentation considérable de l'élimination de l'acide urique, sa diminution dans le sang, la disparition rapide des tophi. Toutefois, résultats inégaux suivant les cas. Le mécanisme est encore obscur et discuté.

5^o *Rhumatisme articulaire.* — Souvent bons résultats dans les formes chroniques d'emblée surtout, mais sans qu'on sache pourquoi, ces résultats sont inconstants.

6^o *Maladies du système nerveux.* — On a préconisé l'emploi des substances radioactives comme sédatif dans de nombreuses affections nerveuses, comme analgésique, dans les sciaticques, les névralgies, les poly-névrites, les crises douloureuses du tabes. Les résultats sont là encore très variables.

Ainsi le champ de la curiethérapie interne est relativement limité. Malgré notre ignorance à peu près complète de son mécanisme d'action, elle compte à son actif, dans un certain nombre d'affections, des améliorations et même des guérisons. Dans beaucoup de cas, les résultats sont trop inconstants pour autoriser une opinion définitive. Nous ne connaissons rien du mode

d'action des sels radioactifs introduits dans les cellules et les humeurs. Peut-être plus tard pourra-t-on établir les bases d'une posologie en curiethérapie interne et sortir de l'empirisme actuel. Nous pourrions choisir parmi les différents radio-éléments celui qui convient le mieux à telle affection, alors qu'actuellement ce choix est subordonné à la facilité de se le procurer. Comme on le voit, la curiethérapie interne, thérapeutique très intéressante par ses résultats actuels, ouvre dans l'avenir des horizons bien plus vastes, mais cette thérapeutique n'est pas sans danger. Les radiodermites apparues au lieu d'injection de sels radioactifs sont en effet relativement fréquentes.

Nous n'avons pu recueillir que deux observations complètes, mais différents chefs de service des hôpitaux consultés, nous permettent de supposer que les radiodermites sont sensiblement plus fréquentes qu'on ne le pense. M. le Docteur WEISENBACH, pour sa part, en a constaté au moins six et nous permet de l'affirmer en son nom.

Les injections de sels radifères peuvent donner des lésions cutanées identiques à celles produites par l'application des Rayons X et comme pour celles-ci on peut en faire une *classification* :

ASPECT CLINIQUE

On peut distinguer un premier degré : érythème sans phlyctènes, un 2^e degré avec phlyctènes ; un 3^e degré caractérisé par l'ulcération et enfin un 4^e degré de radionécrose profonde.

Au niveau de l'injection la peau devient rouge, légèrement infiltrée, pas de signes subjectifs chez le malade.

Les phlyctènes peuvent apparaître au bout d'un temps très variable : la peau rougie devient nettement infiltrée, cartonnée. La palpation de la région donne la sensation d'un nodule fibreux en amande ; puis il se forme des vésicules et des phlyctènes qui s'ouvrent en laissant s'écouler une sérosité louche assez fluide. Le derme mis à nu montre une plaie à surface lisse, rouge sombre, vernissée, luisante, œdémateuse. Les bords sont nets, la peau environnante est normale ou légèrement érythémateuse. Ces plaies ont peu de tendance à l'infection, mais ne se cicatrisent que lentement, de la périphérie vers le centre. La cicatrice est plane, présentant parfois des zones de pigmentation à côté de zones atrophiques blanchâtres, de télangiectasies. A ce moment, à la palpation on sent que la peau a perdu sa mobilité

sur les plans profonds, le revêtement cutané donne l'impression de feuille de carton.

A un stade plus avancé l'ulcération peut apparaître, la plaie change de caractères. Le fond devient rouge plus foncé, lisse avec un piqueté blanchâtre. Des douleurs lancinantes paroxystiques peuvent alors apparaître, puis la plaie s'escharrifie, et autour d'elle des trames qui sont tantôt lardacées, tantôt rouges, traduisent des troubles vaso-moteurs.

L'escharre une fois constituée est dure, sèche, ligneuse, son fond est épais adhérent aux parties profondes, sans tendance à l'élimination. Elle est peu sensible à la pression. Peu à peu l'escharre se sépare du tissu du voisinage par un sillon d'où s'écoule une sérosité épaisse et jaunâtre, les bords du sillon présentent un bourgeon charnu. Cet état peut rester stationnaire pendant des mois. Les douleurs apparaissent alors : véritables paroxysmes douloureux siégeant sur l'ulcération même ou à topographie radiculaire.

Lorsque la guérison survient la cicatrice est le plus souvent souple et nacrée. L'épiderme est aminci et fragile, sillonné par des télangiectasies qui sont la signature habituelle des radiodermites. A un stade plus avancé de radionécrose les tissus sous-jacents, muscles, cartilages, os peuvent être atteints et éliminés sous forme d'escharre.

ANATOMIE PATHOLOGIQUE

L'étude histologique des lésions cutanées due aux Rayons X, fut faite, dès 1897, par BARTHÉLEMY, OUDIN et DARIER. DARIER fit d'abord l'étude d'un lambeau de sphacèle de l'escarre abdominale d'un malade et ne put que constater la nécrose totale, puis avec OUDIN et BARTHÉLEMY il fit des expériences sur la peau du cobaye, puis UNNA, GASSMAN, LION, ERHAM, SOLOMON prélevèrent et examinèrent des tissus atteints de radiodermites graves.

De même que dans les radiodermites causées par l'application de Rayons X, dans les radiodermites consécutives aux injections de sels radifères, l'érythème est une simple réaction de vaso-dilatation.

Lorsqu'il y a radioépidermite, l'épiderme présente une atrophie et une augmentation considérable de l'éléidine.

L'examen du derme montre la disparition des papilles. La couche granuleuse manque par place. Le corps muqueux de Malpighi montre des noyaux picnotiques et à protoplasma vacuolaire.

La couche génératrice présente le maximum des lé-

sions. Les éléments cellulaires sont séparés les uns des autres par des espaces vides. Ces cellules n'ont presque plus aucune connexion avec les tissus voisins et sont alors isolées dans des cavités, ou bien elles n'adhèrent qu'à la basale ou seulement au corps muqueux. Les cellules ont perdu leurs formes régulières, elles sont modifiées dans leur volume, sont atrophiées avec un noyau picnotique et contiennent des vacuoles, le noyau est clair avec un fin réseau chromatinien.

Ces différentes lésions font qu'il se produit une sorte de clivage entre l'épiderme et le derme et dans l'espace ainsi produit il y a un exsudat qui remplit cette sorte de phlyctène.

Quand il y a ulcération à une certaine distance de l'ulcère il y a hypertrophie totale de l'épiderme, un peu d'œdème et de congestion du corps capillaire et une infiltration modérée.

Plus près de l'ulcère il y a nécrose cellulaire de l'épiderme et nécrose massive du corps papillaire. L'ulcération elle-même résulte d'une fonte moléculaire des tissus qui se fait élément par élément sans réaction inflammatoire.

TRAITEMENT

C'est celui des radiodermites aiguës.

Lorsqu'il y a radioépidermite le mieux est d'utiliser les pansements habituels des brûlures : tulle gras, néol. liniment oléo-calcaire. Les pansements étant mal tolérés il faudra les varier et les renouveler fréquemment.

Quand il y a ulcération le traitement est beaucoup plus compliqué.

Il faut tout d'abord :

Éviter l'infection de la plaie, à cet effet, faire des irrigations au sérum physiologique ou mieux au dakin et faire des pansements antiseptiques à l'eau phéniquée au 1/100^e ou au sérum physiologique iodé.

Faire ensuite de la diathermie selon la méthode de BORDIER : Ce traitement active la vitalité des tissus où siège l'ulcération. Une électrode en étain souple est appliquée à trois ou quatre centimètres du bord de l'ulcération et une seconde électrode de mêmes dimensions est appliquée du côté diamétralement opposé au placard. Comme thérapeutique adjuvante on pourra utiliser les infra-rouges, en application d'une heure, l'air chaud, l'effluation.

On peut aussi employer comme adjuvant certaines pommades à l'insuline.

A la suite du traitement diathermique il y a une accélération dans l'évolution de l'ulcération, l'escharre se détache, la plaie s'agrandit, puis un liseré de cicatrisation apparaît et la plaie se referme en quelques mois.

En cas d'échec on aura recours à la chirurgie. La technique la plus simple et la plus élégante sera l'exérèse avec autoplastie, qui serait contre-indiquée cependant, si la lésion était trop étendue. On pourrait tenter, le cas échéant, comme pour les radiodermites dues aux Rayons X la sympathectomie périartérielle, qui ne donne il est vrai que des résultats passagers ou la radiothérapie dorso-lombaire qui a donné à SUMMERS de brillants résultats dans les ulcérations atones.

OBSERVATIONS

Pour illustrer notre sujet nous allons rapporter les deux observations que nous avons trouvées dans la littérature médicale.

La première a été publiée par MM. JAUSION et PECKER dans le *Bulletin de la Société Française de Dermatologie et de Syphiligraphie*, du 13 décembre 1928.

Le malade que nous vous présentons est atteint de lésions telles que leur pathogénie paraît de toute évidence : c'est là l'intérêt de notre observation.

Le lieutenant V., âgé de 34 ans, va consulter en octobre 1922 pour asthénie post grippale. Il lui est prescrit une série de 6 injections de bromure de mésothorium à 1 microgramme par ampoule. Le produit est administré dans l'hypoderme de la région externe des bras, à un rythme que le malade ne peut préciser ; il croit toutefois se rappeler qu'en raison de sa médiocre efficacité il a fait renouveler l'ordonnance.

Il aurait donc subi au total 12 injections de 1 microgramme de bromure de mésothorium réparties à la face externe de chaque bras. Il ne semble pas qu'il y eut eu d'incidents opératoires, ni de difficultés apparentes de résorption. Il convient toutefois de signaler ici la maigreur du patient.

Un an plus tard, le lieutenant V... aurait vu apparaître sur les foyers d'injections une rougeur diffuse parsemée dit-il, « de taches érythémateuses » de quelques centimètres de diamètre. Ces lésions indolores se seraient développées avec régularité et depuis six mois l'un des trois placards, relevé au bras droit se serait centré d'une croûte ostréacée. C'est l'accroissement notable de cet élément qui a décidé le malade à venir nous consulter le 15 novembre pour raison d'esthétique.

Nous constatons à l'examen du tiers moyen de la face externe du bras gauche, au lieu d'élection des injections sous-cutanées et sur une étendue de 5 centimètres de longueur et 3 cm. 5 de largeur, l'existence de deux foyers de radiodermite typique : sur fond scléro-leucodermique saillent des taches pigmentaires et des télangiectasies stellaires.

Au bras droit les lésions sont de même aspect mais plus évoluées ; elles affectent une zone de 8 centimètres de haut et de 5 de largeur centrée par une ulcération recouverte d'une croûte ostréacée, cette croûte est sertie dans les parties molles, légèrement relevées sur leur bord. L'hypoderme est infiltré et la couche lardacée ainsi constituée est mobile sur les plans profonds. La palpation des creux axillaires et sus-claviculaires ne révèle aucune adénopathie.

Nous n'insisterons pas sur la morphologie des lésions qu'impose le diagnostic de radiodermite d'ailleurs confirmée par la biopsie faite à l'hospice Paul Brousse par M. PERROT, à l'aide de l'anse diathermique de Walker. Le fragment cutané destiné à l'examen anatomo-pathologique a été prélevé mi sur l'ulcération mi sur la zone hyperhémisée circum-voisine. M. PERROT a bien voulu, en accord avec le Professeur ROUSSY, nous communiquer le procès-verbal suivant :

L'épithélium normal à distance, présente progressivement des lésions dégénérative d'aspect banal qui aboutissent à la nécrose complète. On note la présence de

quelques rares mitoses normales. Au niveau du derme superficiel se manifestent de discrets infiltrats lymphoplasmocytaires et souvent une accumulation de fibrilles élastiques. La lésion la plus marquée est due à la présence de fort nombreux capillaires à paroi normale. Le derme profond est le siège d'une sclérose fibro-hyaline intense.

En résumé, bien que ces lésions de dermite n'aient pas d'identité histologique nette, elles sont analogues aux altérations produites par les agents physiques (Rayons X ou radium). Il semble donc qu'on puisse penser dans un tel cas à une radiodermite.

La seconde observation a été également publiée dans le *Bulletin de la Société Française de Derm. et Syphiligraphie*, le 12 mars 1936, par MM. SEZARY, HOROWITZ, LÉVY-COBLENTZ.

B... Georges, âgé de 48 ans, marchand de vins, nous consulte le 15 décembre 1935 pour une lésion à la fois atrophique et télangiectasique de la cuisse gauche.

Le début de l'affection remonte à 8 ou 10 ans d'après le malade. A cette époque, un jour qu'il se trouvait à la piscine on lui fit remarquer qu'il avait à la partie externe de la cuisse gauche, une tache rosée arrondie dont le diamètre était environ celui d'un petit pois. A dater de ce moment la tache a grandi progressivement. C'est seulement il y a 8 mois que le malade a constaté le développement de fines arborisations vasculaires, de taches atrophiques et en bordure d'un petit bourrelet saillant. Cette lésion ne provoque aucun trouble subjectif si ce n'est une sensation de tiraillement au moment des chaleurs, sensation qu'il fait facilement disparaître en massant la zone atteinte pendant quelques minutes.

A l'examen on constate à l'union du 1/3 moyen et du 1/3 inférieur de la face externe de la cuisse gauche, une plaque bien circonscrite, limitée par un bourrelet saillant constitué par un simple soulèvement de la peau, d'aspect normal et surtout apparent lorsque le malade contracte les muscles de la cuisse. Le diamètre vertical de cette plaque est de 6 centimètres, son diamètre horizontal de 5 centimètres.

On peut distinguer à cette lésion 2 parties. L'une centrale, rouge, longue de 4 centimètres et large de 3 centimètres, est parcourue de fines télangiectasies : celles-ci forment des arborisations vasculaires nettement dessinées qui s'effacent complètement à la vitro-pression. De cette zone et surtout dans sa moitié supérieure on aperçoit six taches blanchâtres, arrondies, déprimées, mesurant de 1 à 4 millimètres de diamètre et ressemblant à des cicatrices atrophiques. L'autre partie de la lésion périphérique a une couleur jaune clair : la peau y est légèrement atrophique, elle a perdu son grain habituel, elle est légèrement déprimée et commé plissée.

A la palpation on se rend mieux compte de l'atrophie de la totalité de la lésion. La peau est en effet amincie et la consistance est un peu plus ferme que normalement, comme si elle était en même temps légèrement sclérosée. On la détache plus difficilement des plans sous-jacents que la peau voisine.

Le bourrelet périphérique peu perceptible quand les muscles de la cuisse sont relâchés, devient aisément palpable lorsque le malade les contracte fortement. A noter qu'il s'est notablement affaissé après une biopsie au dire même du malade et comme nous l'avons nous-mêmes constaté. La sensibilité subjective tactile, douloureuse et thermique, n'est pas perturbée sur cette lésion.

C'est la seule plaque de télangiectasie d'atrophie que nous ayons trouvée chez notre malade. Par ailleurs il porte

de nombreuses cicatrices non atrophiques attribuées à une éruption survenue dans le jeune âge. (Ecthyma probablement).

Toujours bien portant jusqu'en 1917, il a été hospitalisé à cette époque dans différents hôpitaux militaires pour tuberculose ostéo-ganglionnaire et pour une orchio-épididymite bacillaire droite qui fut opérée. Depuis il tousse tous les hivers.

L'examen somatique nous a cependant révélé l'intégrité du parenchyme pulmonaire et de tous les autres appareils. On ne trouve aucun signe de syphilis acquise. Par contre, la syphilis héréditaire est très vraisemblable : on constate un gros écartement des incisives médianes supérieures et une absence des incisives latérales de la même rangée. Les réactions de Hecht et de Meinicke sont négatives. L'examen quantitatif et qualitatif des globules du sang donne un résultat sensiblement normal. Notre malade s'est marié à 30 ans. Il n'a pas d'enfants et sa femme n'a pas fait de fausses couches.

La première impression que nous avons eue en voyant ce malade a été celle d'une radiodermite. Mais interrogé par nous il a dit n'avoir jamais été soumis à des irradiations, ni même reçu d'injections sous-cutanées. L'hypothèse d'une télangiectasie en plaque a été alors discutée. Mais dans cette affection bien décrite par Brocq et où comme dans un cas que nous avons jadis publié, de petites lésions atrophiques peuvent s'observer sur les plaques télangiectasiques, les lésions sont toujours multiples et il n'y a pas de bourrelet périphérique dont la présence nous intriguait cependant.

Nous avons demandé à l'histologiste de nous éclairer. Plusieurs biopsies ont été faites en plein centre de la lésion, une autre sur le bourrelet périphérique, une 3^e dans la zone intermédiaire.

Biopsie du centre de la lésion. Epiderme atrophique :

les bourgeons interpapillaires sont effacés. Assise basilaire nettement hyperpigmentée. Le derme est scléreux. Dans sa partie superficielle on voit des capillaires sanguins ectasiés, bordés d'un endothélium normal, sans réaction périphérique. Pas de lésions inflammatoires. Réseau élastique dense, mais interrompu par plaques ; de plus fines arborisations dans le derme papillaire manquent ; dans l'ensemble, le nombre des fibres élastiques est augmenté, les glandes ont disparu ; on ne trouve plus qu'un muscle arrecteur sclérosé, seul vestige d'un follicule atrophie.

Biopsie de la bordure de la lésion. Epiderme légèrement atrophique ; par places, la limite dermo-épidermique est rectiligne. Pas d'hyperpigmentation. Le derme est légèrement scléreux. Pas de modifications vasculaires. Glandes annexes de la peau très atrophiees. On est frappé par la persistance des muscles arrecteurs des poils qui sont fortement hypertrophiés.

Biopsie de la zone intermédiaire. Epiderme hypertrophié par épaissement du corps muqueux de Malpighi ; couche granuleuse irrégulière : pas de parakératose ni d'hyperkératose. Ensuite dermo-épidermite sensiblement rectiligne. Le derme est légèrement scléreux. Dans la partie superficielle on voit des capillaires sanguins ectasiés. Au centre d'un noyau de sclérose, on aperçoit une veinule oblitérée, reconnaissable à son squelette élastique. Les glandes annexes ont disparu : seuls persistent les muscles arrecteurs des poils. »

Cet examen histologique nous fit revenir à notre premier diagnostic : celui d'une radiodermite. Au cours d'un nouvel interrogatoire le malade finit par se souvenir qu'il y a 9 ans, il avait reçu des injections sous-cutanées à l'occasion d'un rhumatisme, 6 injections furent pratiquées : 3 à la partie externe de chaque cuisse. Le malade se rappelle que la 4^e de ces injections faites précisément à l'endroit de sa lésion actuelle fut très douloureuse dès que le liquide fut

passé dans la peau, au point que le genou fut immobilisé et raidi pendant une demi-heure, et que les jours suivants il se produisit une vive réaction inflammatoire locale.

Le malade n'a pu d'abord nous préciser la nature de médicament injecté. Mais il a été assez heureux pour retrouver la boîte en carton contenant l'ampoule et nous l'apporter. Il s'agit de thorix (thorium X), suspension radifère dont l'activité est dosée, comme on sait, en microgrammes de bromure de radium.

Nous connaissions donc, dès ce moment, la cause curieuse de cette radiodermite. De tels cas sont exceptionnels. Dans leur article du *Traité de Jadasson*, Kusrutzky et Jacoby déclarent que les injections de thorium X ne donnent pas de radiodermite. Cependant MM. Jausion et Peckers ont publié un cas d'ulcération radionécrotique survenue 5 ans après une injection de bromure de mésothorium.

Il faut sans doute attribuer à une faute de technique la production de cette complication, car une seule des 6 injections a été suivie de radiodermite et c'est la seule qui ait été d'emblée douloureuse. Peut-être a-t-elle été trop superficielle.

Signalons ce curieux bourrelet périphérique qui entoure la lésion et devient plus saillant à l'occasion de la contraction des muscles de la cuisse. Le microscope nous montre qu'il est dû à l'hypertrophie des muscles des poils. On peut se demander si à l'occasion de la contraction volontaire des muscles de la cuisse, ceux-ci n'entrent pas aussi en contraction ; elle expliquerait le fait que le bourrelet devient plus marqué quand le malade raidit les muscles de la cuisse. Peut-être plus simplement et plus rationnellement s'agit-il d'un soulèvement du bourrelet par les muscles sous-jacents contractés. Un dernier point est intéressant dans notre observation. A la suite de notre 3^e biopsie, la plaque de radiodermite atrophique et télangiectasique s'est vivement enflammée. Une lymphangite énorme s'est

développée tout autour et une forte fièvre s'est déclarée. La lésion s'est en quelques jours nécrosée jusqu'à environ un centimètre en dedans du bourrelet qui la limitait, puis la lymphangite et la fièvre ont disparu. Le tissu sphacélique est alors tombé et il est resté une grande ulcération ovale à bords décollés qui est actuellement détergée et, semble-t-il, en voie de réparation. Un tel accident est connu à la suite de radiothérapie (REGAUD, DUBREUILH) : un léger traumatisme accidentel ou opératoire expose des tissus irradiés à l'infection qui, même légère, provoque la nécrose brutale des tissus soumis aux radiations.

CONCLUSIONS

Ces deux observations de radiodermites consécutives à l'injection de sels radifères sont différentes l'une de l'autre. En effet, dans la première le corps radioactif utilisé est le mésothorium dont la durée de vie moyenne est de 9,6 ans.

Dans la seconde, le thorium X responsable des accidents relatés est au contraire un sel à vie courte, 5,3 jours. On sait la rapidité avec laquelle les solutions de thorium perdent leur charge radioactive.

Dans la première observation les accidents ne peuvent être imputés qu'à la trop longue durée de vie moyenne du mésothorium ; il y a eu autant de foyers de radiodermite qu'il avait été pratiqué d'injections.

Dans la deuxième observation une seule injection a produit un accident. En pareil cas la radiodermite serait difficilement explicable n'était l'impureté de certaines préparations, impureté consistant en corps radioactifs à vie longue. En effet les deux minerais, uranifère et thorifère, pechblende et monazite soumis à un traitement presque identique, abandonnent fatalement des corps issus des trois séries de désintégration.

Peut-être aussi l'injection en cause a-t-elle été faite trop superficiellement.

Les conclusions à tirer de ces faits sont :

1^o N'injecter que des corps à vie courte, tels que le thorium X ;

2^o Les injections doivent être faites profondément par voie vasculaire ou intramusculaire ;

3^o Il faudrait, en outre, avoir la certitude, quand on utilise des corps radioactifs à vie courte, que leurs préparations ne contiennent pas d'impuretés radioactives capables de donner des radiodermites ultérieures.

Vu :

Le Doyen,

G. ROUSSY.

Vu :

Le Président de la thèse,

GOUGEROT.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

CHARLÉTY.

BIBLIOGRAPHIE

- ALAMILLA et REQUEJO. — Les radiodermites (*Rev. de Méd. y Cir. de Lattabana*, 1905, X, p. 340).
- BALZER et MOUSSEAU. — Accidents cutanés par les rayons de Røengten (*Bull. Soc. de Derm. et Syph.*, 1899, p. 918).
- BALZER et MOUSSEAU. — Accidents cutanés causés par les rayons de Røengten (*Ann. de Derm. et Syph.*, Paris, 1899).
- BECLÈRE. — Les dangers vrais et supposés de la radiothérapie (*Paris Méd.*, 2 juin 1917).
- BERGONIE. — La curiethérapie de la radiodermite des radiographes (*Méd. Paris*, 1920, 21, p. 675-677).
- BEURMANN et GOUGEROT. — Sur un cas de radiodermite chronique (*Ann. de Dermat.*, Paris, 1905, X^e série, VI, p. 954, 1906, 938-1).
- BIENFAIT. — Traitement des radiodermites aiguës par les infra-rouges (*Journ. Belge de radio*, XV, 1926, n^o 5, p. 488-489).
- BORDIER. — Radium et radiodermites ulcéreuses. Leur traitement par la d'arsonvalisation diathermique (*Paris Médical*, 10 nov. 1928, p. 402, 408).
- DARIER. — La radiodermite ulcéreuse et ses lésions histologiques (*Ann. Derm. et Syph.*, 1912, p. 541).
- GUICHARD. — Notes bibliographiques sur les effets attribués aux Rayons X jusqu'à ce jour (*Tribune Médicale*, 1899, 2 s., XXXI, p. 349, 393, 352, 529, 612, 712).
- JAUSION et PECKERS. — Radiodermite ulcéreuse tardive au niveau d'injections de bromure de mésothérium (*Bull. Soc. Franç. de Derm. et Syph.*, n^o 9, de 1928, p. 915).
- LAPIÈRE. — Le traitement des radiodermites aiguës par les rayons infra-rouges (*Ann. Soc. Méd. Chir. de Liège*, LX, 1926, avril).

MALLET. — *Curiethérapie.*

PECHARD et LACHAPÈLE. — Radiodermite aiguë et chronique.

Note chimique et anatomo pathologique (*Journ. de Méd. de Bordeaux*, 1924, LIV, pp. 40-46).

RAYNAL. — Radiumdermite et insuline (*Bull. Offic. de la Soc.*

Fr. d'Electrotherapie et de Radiologie, n° 2, fév. 1929, p. 83).

Bull. Soc. Fr. de Derm. Syph., mars 1936, p. 601 ; déc. 1928, p. 915.

COLIEZ (H). — Les accidents cutanéomuqueux dus aux rayons X et γ . Importance du dosage correct de ces radiations en thérapeutique. Le *Journal Médical Français* n° 10, oct. 1928.

CURIE (M.). — *Paris Médical*, n° 5, 2 février 1924, p. 93.

LACASSAGNE (A.) et LAVEDAN (J.). — *Paris Médical*, n° 5, 2 février 1924.

LACASSAGNE (A.). — *Paris Médical*, n° 6, p. 97, févr. 1925, p. 133.

MOINARD. — *Thèse Paris*, 1933.